

## **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР ДЛЯ КРОССЛИНКИНГА КОЛЛАГЕНА РОГОВИЦЫ С РИБОФЛАВИНОМ И ХИТОЗАНОМ**

**Представлены сведения о клиническом применении офтальмологического раствора для кросслинкинга роговичного коллагена на основе рибофлавина и хитозана. Показано, что офтальмологический раствор с рибофлавином и хитозаном для кросслинкинга способствует ускоренному процессу регенерации эпителия роговицы.**

**Ключевые слова:** кросслинкинг, кератоконус, хитозан.

### **Актуальность**

Глазные заболевания, сопровождающиеся деструктивными изменениями в составе коллагена роговицы, во всем мире ежегодно увеличиваются. Это во многом связано с интенсификацией глазной хирургии, травмами глаза, а также возросшим числом инфекционной корнеопатологии [4].

В настоящее время с целью биомеханической стабилизации роговицы при хронических дегенеративных процессах применяется кросслинкинг роговичного коллагена с использованием ультрафиолетового облучения длиной волны 370 нм и рибофлавина в качестве фотосенсибилизатора [7]. Биологический эффект УФ-излучения основан на процессе возбуждения молекул, при котором высвобождается энергия, способствующая активации большинства химических реакций. При ультрафиолетовом кросслинкинге роговицы рибофлавин поглощает свет и индуцирует химические превращения в молекулах коллагена, приводящие к его полимеризации.

Традиционно для кросслинкинга роговичного коллагена используется офтальмологический раствор 0,1% рибофлавина на основе 20% декстрана с молекулярной массой 450-550 Да, обеспечивающего требуемую вязкость [1].

Арсенал полимеров, используемых в производстве лекарственных препаратов очень широк, так в настоящее время предлагаются новые медицинские средства, где в качестве основы используются крахмал, полиэтиленгликоль, производные целлюлозы, придающие растворам дополнительные биологические и физико-химические свойства.

Хитозаны – класс биополимеров относится к числу наиболее распространенных в природе органических соединений. Хитозано-

вые гели обладают антибактериальными свойствами, их используют для лечения инфицированных ран при воспалительных и ожоговых процессах на коже и слизистой, для ускорения процессов эпителизации и заживления. Хитозан пролонгирует действие лекарственных соединений, при приеме внутрь оказывает иммуномодулирующее действие, обладает детоксикационными, антикоагуляционными, антиоксидантными свойствами [2,3,5,6].

### **Цель**

Разработать раствор для коллагенового кросслинкинга, способствующий ускорению процессов регенерации эпителия роговицы.

### **Материал и методы**

Нами предложен офтальмологический раствор 0,1% рибофлавина на основе 10% хитозана сукцината с молекулярной массой 100-700 kDa и степенью деацетелирования 94-98%. Выбор в пользу хитозана сделан потому, что растворы этого полимера обладают широким спектром биологической активности и соответственно вносят свой вклад в реализацию фармакологических эффектов препаратов, в состав которых они входят пусть даже в качестве вспомогательного вещества.

При выполнении экспериментальных исследований проводилась биомикроскопия и офтальмоскопия после ежедневных инстилляций предложенного раствора 12 кроликам в течение 14 дней. Парный глаз служил контролем.

В клинические наблюдения были включены 14 пациентов (14 глаз) в возрасте от 22 до 38 лет с диагнозом кератоконус II–III стадии по классификации Amsler. Применялись традиционные офтальмологические методы исследования. Дополнительно проведена конфо-

кальная биомикроскопия, оптикокогерентная томография.

В основной группе пациентов (6 человек, 6 глаз) в качестве офтальмологического средства использовался 0,1% рибофлавин на основе 10% хитозана. В контрольной группе (8 пациентов, 8 глаз) – протектор роговицы «Декстралинк», содержащий 0,1% рибофлавин и 20% декстран. Кросслинкинг роговичного коллагена выполнялся по стандартной методике – под местной анестезией, после деэпителизации роговицы проводилось насыщение стромы роговицы посредством инстилляций офтальмологического раствора в течение 15 минут, затем комбинированное шестикратное УФ-облучение (по 5 минут) роговицы с использованием устройства «УФалинк» (длина волны 370 нм, мощность облучения 3 мВт/см<sup>2</sup>) с инстилляциями. В послеоперационном периоде применялась местная антибактериальная терапия. Срок наблюдений – 6 месяцев.

#### **Результаты и обсуждение**

Применение предлагаемого офтальмологического раствора с рибофлавином и хитозаном во всех экспериментальных группах не выявило какого-либо токсического или раздражающего действия при ежедневной биомикроскопии и офтальмоскопии глаз животных.

В течение первых дней наблюдений пациентов основной группы после кросслинкинга отек наружных слоев роговицы практически не отмечался. Процесс эпителизации полностью завершился на 2 день. В контрольной группе после операции наблюдались явления невыраженного роговичного синдрома, которые исче-

зали к моменту завершения эпителизации на 3-5 день, т. е. срок регенерации эпителия роговицы основной группе (рибофлавин+хитозан) на 1-2 дня был короче, чем в контрольной (рибофлавин+декстран).

На 6-й день после кросслинкинга, по данным ОСТ (оптикокогерентной томографии) роговицы, в обеих исследуемых группах выявлена характерная для коллагенового кросслинкинга демаркационная линия.

Клинические исследования не установили значимых различий в исследуемых группах больных. Через 1 месяц после кросслинкинга наблюдалось увеличение остроты зрения в среднем на 0,2 ( $p < 0,05$ ), снижение преломляющей силы роговицы на  $3,25 \pm 0,12D$  ( $p < 0,05$ ), при этом толщина роговицы уменьшилась в среднем на  $20,0 \pm 0,2$  мкм ( $p < 0,01$ ). Отмечался рост скорректированной остроты зрения на 62,5% ( $0,52 \pm 0,08$ ;  $p < 0,05$ ); величина роговичного астигматизма уменьшилась на 46% ( $2,24 \pm 0,12 D$ ;  $p < 0,05$ ). Радиус кривизны роговицы повысился до  $6,88 \pm 0,10$  мм.

#### **Заключение**

Раствор рибофлавина с хитозаном аналогично раствору рибофлавина с декстраном обеспечивает эффективное и безопасное выполнение коллагенового кросслинкинга роговицы, применяемого в лечении кератоконуса. Значимых различий в исследуемых группах выявлено не было кроме того, что раствор рибофлавина с хитозаном обеспечивает длительный контакт действующего вещества с оболочкой глаза, способствует ускоренному процессу регенерации эпителия роговицы.

20.09.2012

#### **Список литературы:**

1. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. Офтальмологическое средство для кросслинкинга. Патент на изобретение RU №2412707 от 27.02.2011.
2. Куликов С.Н., Долбин Д.А., Тюрин Ю.А. Антибактериальные свойства низкомолекулярного хитозана при атопическом дерматите // Российский Аллергологический Журнал. 2008. – (прил. 1): 146-147.
3. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П., Болгов А.А. Аминогликозиды в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств // Вестник ВГУ. 2005. – №2. – С. 73-87.
4. Слонимский А.Ю. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы Воспалительных заболеваний глаз». Москва, 2001. – С. 349-351.
5. Bozkir A., Saka O.M. Chitosan Nanoparticles for Plasmid DNA Delivery: Effect of Chitosan Molecular Structure on Formulation and Release Characteristics 2004. – P. 107-112.
6. Chen C.L., Wang Y.M., Liu C.F., Wang J.Y. The effect of water-soluble chitosan on macrophage activation and the attenuation of mite allergen-induced airway inflammation // Biomaterials. 2008. – V.29: 2173-2182.
7. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin Ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // American J. Ophthalmol. 2003. – Vol. 135.-№5. – P.620-626.

Сведения об авторе:

**Халимов Азат Рашидович**, зав. научно-производственным отделом, кандидат медицинских наук